

COMPLICAÇÕES CARDÍACAS E TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE KAWASAKI NA PEDIATRIA.

ABDALLA DA SILVA, Leonardo Henrique

leonardoabdalla@outlook.com

Centro de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão Oswaldo Cruz

Resumo: *A Doença de Kawasaki (DK), descrita, primeiramente, pelo Dr. Tomisaku Kawasaki em 1967 no Japão, sofreu inúmeras revisões quanto à manifestação clínica típica da patologia e, hoje, já se tem um consenso quanto à sua apresentação. A DK é caracterizada como uma vasculite inflamatória aguda que atinge vasos de pequeno e médio calibres cursando com febre e outros sintomas inflamatórios característicos. A partir das manifestações típicas da doença é possível inferir as complicações da patologia, entretanto, a mais grave e preocupante destas, principalmente na idade pediátrica, refere-se à vasculite coronariana levando a alterações arteriais. A terapêutica da doença na fase aguda visa amenizar a resposta inflamatória na parede arteriolar coronariana e prevenir processos tromboembólicos ou hemorrágicos. Já nas fases subaguda e de convalescença, há a busca pela prevenção de isquemia miocárdica e do infarto.*

Palavras-chave: *Doença de Kawasaki. Complicações da Doença de Kawasaki. Kawasaki na pediatria.*

Abstract: *Kawasaki's disease (DK), first described by Dr. Tomisaku Kawasaki in 1967 in Japan, has undergone numerous revisions regarding the typical clinical manifestation of the pathology and, today, there is already a consensus regarding its presentation. DK is characterized as an acute inflammatory vasculitis that affects small and medium-sized vessels with fever and other characteristic inflammatory symptoms. From the typical manifestations of the disease, it is possible to infer the complications of the pathology, however, the most serious and worrying of these, especially in pediatric age, refers to coronary vasculitis leading to arterial changes. The treatment of the disease in the acute phase aims to mitigate the inflammatory response in the coronary arteriolar wall and prevent thromboembolic or hemorrhagic processes. In the subacute and convalescent phases, there is a search for the prevention of myocardial ischemia and infarction.*

Keywords: *Kawasaki disease. Complications of Kawasaki Disease. Kawasaki in pediatrics.*

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Kawasaki (DK), descrita, primeiramente, pelo Dr. Tomisaku Kawasaki em 1967 no Japão, sofreu inúmeras revisões quanto à manifestação clínica típica da patologia e, hoje, já se tem um consenso quanto à sua apresentação. Entretanto, mais expressiva do que a própria doença, são as suas complicações que acometem, em geral, indivíduos na idade

pediátrica, sendo, em sua maioria (80%), crianças com até cinco anos de idade. (COUNCIL, 2001)

A DK é caracterizada como uma vasculite inflamatória aguda que atinge vasos de pequeno e médio calibres cursando com febre e outros sintomas inflamatórios característicos, como hematoma, edema, tendo como preferência as artérias coronarianas, sendo a ectasia e os aneurismas das coronárias as principais complicações da patologia – cerca de 15 a 25 % dos casos não tratados. (RODRIGUES et al., 2018)

Este estudo é relevante devido à alta prevalência da Doença de Kawasaki em crianças com até cinco anos de idade e à gravidade de suas complicações que levam às taxas de 15 a 25% de morbimortalidade em indivíduos não tratados, a revisão da literatura pertinente à patologia se faz relevante para sumarizar a manifestação clínica típica da doença, bem como apresentar os principais tratamentos disponíveis e protocolados na área médica, facilitando assim o estudo e a atualização dos profissionais da saúde à respeito desta grave patologia pediátrica, fornecendo os subsídios básicos para compreensão da doença, auxiliando, assim, possíveis interventores de saúde que estejam trabalhando com casos semelhantes.

2 METODOLOGIA

Para o presente estudo foi realizado uma revisão narrativa da literatura priorizando as bases de dados *Pubmed*, *Scielo* e *Periódicos capes*, com os descritores *Doença de Kawasaki*, *Kawasaki disease*, *Complicações da Doença de Kawasaki*, *Kawasaki na pediatria*, selecionando trabalhos científicos com até 20 anos de sua publicação.

3 ETIOPATOGENIA DA DOENÇA

Quanto à etiopatogenia da doença, a mesma não está totalmente esclarecida, entretanto, a partir da revisão da literatura médica pertinente ao caso, observa-se um consenso de que a mesma pode estar pautada em uma das três causas que serão expostas à diante ou, até mesmo, pode apresentar-se de forma combinada entre estas.

A primeira causa da doença aparenta estar relacionada à Genética, visto que há inúmeros trabalhos científicos demonstrando a maior prevalência de casos em crianças asiáticas como em Uehara e Belay (2012). Em geral, a população asiática apresenta polimorfismos em nucleotídeos específicos que a torna mais susceptível ao desenvolvimento da doença como as variações FCGR2A, CASP3, HLA, BLK, ITPKC e CD40. (ONOUCHI, 2012)

A segunda causa para a DK refere-se há unanimidade na área médica de que, provavelmente, o sistema imunológico dos indivíduos – susceptíveis ou não geneticamente – seja “ativado” por algum agente infeccioso, contudo, nenhuma bactéria, vírus ou outro microrganismo foi identificado. (MEISSNER; LEUNG, 2000)

Por fim, a terceira causa estabelecida até então se relaciona à uma desregulação imunológica, devido, principalmente, a certa inativação do inositol 1,4,5-triphosphatase 3-kinase C (ITPKC) – aqui já citado também como alvo de certos polimorfismos na população asiática – que é uma enzima reguladora inibitória de células T do sistema imunológico, fazendo, portanto, com que estas exacerbem sua ação, sendo uma das possíveis explicações para o sintomas característicos do processo inflamatório e que se assemelham com reações de hipersensibilidade ao avaliarmos os eritemas, edemas, *rashes* cutâneos, entre outros. (YEUNG, 2010)

4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA

Adentrando um pouco mais às manifestações clínicas típicas da doença observamos que a vasculite sistêmica generalizada provoca, no início do curso da patologia, indícios de miocardite, pericardite, pneumonite, meningite asséptica, linfadenite e hepatite. Já nas artérias coronárias são observados processos inflamatórios na camada média com edema e necrose de células musculares da região. (CASTRO; URBANO; COSTA, 2009)

Além das manifestações clínicas já citadas outras, como eritema e/ou edema de mãos, exantema polimorfo, conjuntivite bilateral sem secreção purulenta, alterações labiais e da cavidade oral (como edema, eritema), fissuras labiais, língua em framboesa, hiperemia de orofaringe, são utilizados, também, como critérios diagnósticos quando associados com a presença de febre persistente por, ao menos, cinco dias. (NEWBURGER et al., 2004)

5 COMPLICAÇÕES CARDÍACAS DA DOENÇA DE KAWASAKI

A partir das manifestações típicas da doença é possível inferir as complicações da patologia, entretanto, a mais grave e preocupante destas, principalmente na idade pediátrica, refere-se à vasculite coronariana levando a alterações arteriais. Dentre as alterações arteriais coronarianas observam-se aneurismas – que, de forma resumida, podem ser definidos como dilatações vasculares por enfraquecimento das paredes das artérias, podendo levar a hemorragia interna, infarto agudo do miocárdio, entre outras – ou estenoses – condição onde ocorre estreitamento do vaso sanguíneo, comprometendo o suprimento sanguíneo local, e, no caso das artérias coronarianas, pode acarretar em isquemia miocárdica e, por conseguinte, infarto agudo do miocárdio. (BURNS; GLODÉ, 2004)

Dentre outras complicações da DK, porém menos prevalentes e excluídas do foco deste estudo, há aneurismas de aorta abdominal, aneurisma de artérias renais, isquemia intestinal, edema de cólon, hemorragia conjuntival, obstrução da artéria ocular, além das possíveis consequências neurológicas como meningoencefalite, coleção subdural, hipoperfusão cerebral, isquemia e infarto cerebelar, acometimento de nervos cranianos levando a ataxia, paralisia facial ou perda auditiva neurossensorial. (ALVES et al., 2011)

6 TERAPÊUTICA

Visando evitar o progresso da doença e desaguar em complicações, ainda mais preocupantes por se tratar de pacientes pediátricos, a terapêutica da doença na fase aguda visa amenizar a resposta inflamatória na parede arteriolar coronariana e prevenir processos tromboembólicos ou hemorrágicos. Já nas fases subaguda e de convalescença, há a busca pela prevenção de isquemia miocárdica e do infarto. (KIM, 2006)

6.1 Tratamento protocolar

O principal medicamento usado na Doença de Kawasaki é imunoglobulina intravenosa (IGIV), preferencialmente nos primeiros sete a 10 dias da doença, a fim de reduzir a extensão do processo inflamatório. Não se sabe ao certo o mecanismo de ação da IGIV na DK, porém acredita-se que a imunoglobulina atue suprimindo macrófagos e monócitos ativados, bloqueando a interação entre o endotélio e as células *natural killers*, modulando a produção de citocinas, diminuindo a síntese de anticorpos e aumentando a atividade de linfócitos T supressores. (ABE et al., 2005)

Outro mecanismo terapêutico para atenuar a resposta inflamatória baseia-se na administração de ácido acetilsalicílico, em altas doses, com efeito anti-inflamatório próprio e

potencializador do efeito anti-inflamatório da imunoglobulina. Em casos onde não há resposta ao tratamento com IGIV associada ao ácido acetilsalicílico, faz-se o uso de corticosteróides como, por exemplo, a metilprednisolona. (NEWBURGER et al., 2004)

Podem ser associados imunossuppressores como ciclofosfamida ou ciclosporina aos corticosteróides para redução da febre persistente e refratária ao tratamento antes aqui citado. Além disso, nas fases aguda/subaguda de doentes já com aneurismas grandes há a utilização de abciximab – inibidor do receptor de glicoproteína IIb/IIIa plaquetário –, infliximab – anticorpo monoclonal contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). (WILLIAMS et al., 2002) (OISHI et al., 2008)

6.2 Tratamento nas fases aguda e de convalescença

Já no tratamento da doença nas fases subaguda e de convalescença de pacientes com aneurismas coronarianos busca-se prevenir eventos tromboembólicos e estenoses vasculares, sendo utilizado o ácido acetilsalicílico, em baixas doses, associados ou não a outros agentes antiplaquetários como o clopidogrel, ticlopidina ou piridamol. (CASTRO; URBANO; COSTA, 2009)

CONCLUSÃO

Diante do exposto fica evidente a gravidade da doença, principalmente, ao afunilar as complicações clínicas à pediatria, uma vez que o foco principal das mesmas é o sistema cardiovascular, em especial, o coração. Nestes pacientes o sistema cardiovascular não se encontra totalmente desenvolvido e apto a se recuperar de lesões isquêmicas e/ou inflamatórias, o que aumenta ainda mais a insegurança clínica das complicações.

Portanto, é possível concluir que mais importante do que pensar na terapêutica da doença, precisa-se pensar no diagnóstico precoce desta, a fim de evitar as tais complicações cardiovasculares, na qual o tratamento imunológico e anti-inflamatório já se apresenta como uma grande barreira e, ao ter que associar o mesmo aos eventos cardíacos, a insegurança clínica aumenta exponencialmente.

REFERÊNCIAS

ABE, Jun et al. Gene Expression Profiling of the Effect of High-Dose Intravenous Ig in Patients with Kawasaki Disease. **The Journal Of Immunology**, [s.l.], v. 174, n. 9, p.5837-5845, 20 abr. 2005. The American Association of Immunologists. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.174.9.5837>.

ALVES, Natália Ribeiro de M. et al. Estudo prospectivo das complicações da Doença de Kawasaki: análise de 115 casos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Brasil, v. 57, n. 3, p.299-305, jan. 2011.

BURNS, Jane C; GLODÉ, Mary P. Kawasaki syndrome. **The Lancet**, [s.l.], v. 364, n. 9433, p.533-544, ago. 2004. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16814-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16814-1).

CASTRO, Patrícia Aparecida de; URBANO, Lílian Mendes Ferreira; COSTA, Izelda Maria Carvalho. Doença de Kawasaki. In: ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA (Brasil). **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Brasília. 2009. p. 317-331.

COUNCIL ON CARDIOVASCULAR DISEASE IN THE YOUNG, COMMITTEE ON RHEUMATIC FEVER, ENDOCARDITIS, AND KAWASAKI DISEASE. American Heart Association. Diagnostic Guidelines for Kawasaki Disease. **Aha Scientific Statement**, Estados Unidos, v. 1, n. 6, p.335-336, 16 jan. 2001

DIMITRIADES, Victoria R.; BROWN, Amanda G.; GEDALIA, Abraham. Kawasaki Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. **Current Rheumatology Reports**, [s.l.], v. 16, n. 6, p.1-7, 18 abr. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-014-0423-x>.

KIM, Dong Soo. Kawasaki Disease. **Yonsei Medical Journal**, [s.l.], v. 47, n. 6, p.759-772, 2006. Yonsei University College of Medicine (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2006.47.6.759>.

MEISSNER, Cody H.; LEUNG, Donald Y. M. Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, [s.l.], v. 19, n. 2, p.91-94, fev. 2000. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200002000-00001>.

NEWBURGER, Jane W. et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. **Circulation**, [s.l.], v. 110, n. 17, p.2747-2771, 26 out. 2004. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000145143.19711.78>.

OISHI, Taku et al. Infliximab Treatment for Refractory Kawasaki Disease With Coronary Artery Aneurysm. **Circulation Journal**, [s.l.], v. 72, n. 5, p.850-852, 2008. Japanese Circulation Society. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.72.850>.

ONOUCHI, Yoshihiro. Genetics of Kawasaki Disease. **Circulation Journal**, [s.l.], v. 76, n. 7, p.1581-1586, 2012. Japanese Circulation Society. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.cj-12-0568>.

RODRIGUES, Marlene et al. Doença de Kawasaki e Complicações Cardiovasculares em Pediatria. **Nascer e Crescer – Birth And Growth Medical Journal**, Portugal, v. , n. 1, p.54-58, jan. 2018.

UEHARA, Ritei; BELAY, Ermias D.. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. **Journal Of Epidemiology**, [s.l.], v. 22, n. 2, p.79-85, 2012. Japan Epidemiological Association. <http://dx.doi.org/10.2188/jea.je20110131>.

WILLIAMS, R. V. et al. Does Abciximab Enhance Regression of Coronary Aneurysms Resulting From Kawasaki Disease? **Pediatrics**, [s.l.], v. 109, n. 1, p.109-115, 1 jan. 2002. American Academy of Pediatrics (AAP). <http://dx.doi.org/10.1542/peds.109.1.e4>.

YEUNG, Rae Sm. Kawasaki disease: update on pathogenesis. **Current Opinion In Rheumatology**, [s.l.], v. 22, n. 5, p.551-560, set. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/bor.0b013e32833cf051>.